

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	TARCEVA ® 100 mg (Erlotinib)
<b>Forma farmacéutica:</b>	Comprimido recubierto
<b>Fortaleza:</b>	100 mg
<b>Presentación:</b>	Estuche por 3 blísteres de PVC/AL con 10 comprimidos recubiertos cada uno.
<b>Titular del Registro Sanitario, país:</b>	F.HOFFMANN-LA ROCHE S.A, Basilea, Suiza. DELPHARM MILANO S.R.L., Segrate, Italia. Producto terminado.
<b>Fabricante, país:</b>	F.HOFFMANN-LA ROCHE S.A, Basilea, Suiza. Producto terminado. F.HOFFMANN-LA ROCHE S.A, Kaiseraugst, Suiza. Empacador primario y secundario. DELPHARM MILANO S.R.L., Segrate, Italia. Empacador primario y secundario.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-09-176-L01
<b>Fecha de Inscripción:</b>	28 de septiembre de 2009
<b>Composición:</b>	
Cada comprimido recubierto contiene:	
Erlotinib (eq. a 109,29 mg de clorhidrato de erlotinib)	100,0 mg
<b>Plazo de validez:</b>	48 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 30 °C.

### Indicaciones terapéuticas:

Carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM):

Tarceva está indicado para el tratamiento de los pacientes con cáncer pulmonar no microcítico localmente avanzado o metastásico después del fracaso de al menos un régimen de quimioterapia previo.

Carcinoma pancreático:

Tarceva en asociación con gemcitabina está indicado como tratamiento de primera línea de los pacientes con cáncer de páncreas localmente avanzado, irresecable o metastásico.

### Contraindicaciones:

Tarceva está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad grave al erlotinib o a cualquier otro componente de Tarceva.

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

**Precauciones:**

Neumopatía intersticial: Episodios similares a la enfermedad pulmonar intersticial (EPI) se han notificado raras veces en pacientes tratados con Tarceva contra el cáncer pulmonar no microcítico, el cáncer de páncreas u otros tumores sólidos avanzados.

En el estudio fundamental BR.21 en pacientes con CPNM, la incidencia de episodios similares a la EPI graves fue del 0,8% tanto en el grupo del placebo como en el de Tarceva.

En un metanálisis de ensayos clínicos comparativos y aleatorizados en el CPNM, la incidencia de eventos del tipo de la EPI fue del 0,9 % en el grupo tratado con Tarceva y del 0,4 % en los grupos de referencia

En el estudio sobre el cáncer de páncreas en asociación con gemcitabina, la incidencia de episodios similares a la EPI fue del 2,5% en el grupo con Tarceva y gemcitabina, frente al 0,4% en el grupo con placebo y gemcitabina.

Algunos ejemplos de diagnósticos notificados en pacientes con sospecha de episodios similares a la EPI son: neumonitis, neumonitis por irradiación, neumonitis por hipersensibilidad, neumonía intersticial, enfermedad pulmonar intersticial, bronquiolitis obliterante, fibrosis pulmonar, síndrome de dificultad respiratoria aguda, infiltración pulmonar y alveolitis. El comienzo de estos episodios similares a la EPI osciló entre algunos días y varios meses después de empezado el tratamiento con Tarceva. La mayoría de los casos se asociaron a factores de confusión o factores contribuyentes, como quimioterapia concomitante o previa, radioterapia previa, neumopatía parenquimatosa preexistente, neumopatía metastásica o infecciones pulmonares.

En pacientes que desarrollen de forma aguda síntomas pulmonares inexplicados, nuevos o progresivos, como disnea, tos y fiebre, se debe interrumpir el tratamiento con Tarceva hasta la evaluación diagnóstica. Si se diagnostica una neumopatía intersticial, se suspenderá la administración de Tarceva e iniciará el tratamiento apropiado en función de las necesidades (ver Reacciones adversas).

Diarrea, deshidratación, desequilibrio electrolítico e insuficiencia renal: Se ha producido diarrea en pacientes tratados con Tarceva; los casos moderados o graves de diarrea deben tratarse con loperamida. En ocasiones puede ser necesario reducir la dosis. En caso de diarrea grave o persistente, náuseas, anorexia o vómitos asociados a deshidratación, se interrumpirá el tratamiento con Tarceva y se tomarán las medidas adecuadas para tratar la deshidratación (ver Reacciones adversas). En raras ocasiones se han notificado hipopotasemia e insuficiencia renal (fatal en algún caso). La insuficiencia renal era secundaria a deshidratación grave por diarrea, vómitos y/o anorexia en algunos informes, mientras que en otros la quimioterapia concomitante actuaba de factor confusor. En los casos más graves o persistentes de diarrea, o conducentes a la deshidratación, particularmente en presencia de factores de riesgo agravantes (medicación concomitante, síntomas de enfermedad u otras condiciones predisponentes, la edad avanzada inclusive), se suspenderá la administración de Tarceva y se tomarán las medidas apropiadas para la rehidratación intensa de los pacientes por vía intravenosa. Además, deberán vigilarse la función renal y los electrolitos séricos, incluido el potasio, en los pacientes con riesgo de deshidratación.

Hepatitis, insuficiencia hepática: En raras ocasiones se ha descrito insuficiencia hepática (fatal en algún caso) durante el tratamiento con Tarceva. Factores confusores eran una hepatopatía preexistente o el uso concomitante de medicamentos hepatotóxicos. Por tanto, se considerará la realización periódica de pruebas funcionales hepáticas en tales pacientes. La administración de Tarceva debe suspenderse si los cambios en la función hepática son graves (ver Reacciones adversas).

Perforación gastrointestinal: Los pacientes en tratamiento con Tarceva corren un riesgo mayor de perforación gastrointestinal, observada con poca frecuencia (pero fatal en algún caso). Los pacientes que reciben a la vez antiangiogénicos, corticosteroides, AINE y/o quimioterapia basada en taxanos, o con antecedentes de úlcera péptica o diverticulosis, corren un riesgo más alto. El tratamiento con Tarceva debe suspenderse definitivamente en caso de perforación gastrointestinal (ver Reacciones adversas).

Trastornos de la piel ampollares y exfoliativos: Se han descrito trastornos cutáneos ampollares, vesiculares y exfoliativos, incluidos muy escasos casos indicativos de síndrome de Stevens-Johnson/Lyell (epidermolísis aguda tóxica), algunos de ellos letales (v. 2.6 Reacciones adversas). El tratamiento con Tarceva debe interrumpirse o suspenderse en caso de trastornos ampollares, vesiculares o exfoliativos graves.

Trastornos oculares: En muy escasas ocasiones se ha descrito perforación o ulceración de la córnea durante el tratamiento con Tarceva. Otros trastornos oculares observados durante el tratamiento con Tarceva han sido crecimiento de las pestañas, queratoconjuntivitis seca y queratitis, los cuales son también factores de riesgo de perforación/ulceración corneal. El tratamiento con Tarceva debe interrumpirse o suspenderse en caso de trastornos oculares agudos o que empeoren, por ejemplo dolor ocular (ver Reacciones adversas).

Interacciones farmacológicas: Tarceva tiene el potencial para inducir interacciones farmacológicas clínicamente importantes (ver Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).

#### **Advertencias especiales y precauciones de uso:**

Ver precauciones.

#### **Efectos indeseables:**

La evaluación de la seguridad de Tarceva se basa en los datos de más de 1500 pacientes tratados con al menos una dosis de 150 mg de Tarceva en monoterapia y de más de 300 pacientes que recibieron Tarceva en dosis de 100 mg o 150 mg en combinación con gemcitabina.

En las tablas siguientes se resume la incidencia de reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos con Tarceva en monoterapia o en combinación con quimioterapia. Las reacciones adversas enumeradas son las que se registraron al menos en el 10 % de los pacientes (grupo de Tarceva) y que ocurrieron más frecuentemente ( $\geq 3$  %) en los pacientes tratados con Tarceva que en el grupo de referencia.

Las reacciones adversas identificadas en ensayos clínicos (tabla 1) se enumeran según la categoría MedDRA de órgano o sistema afectado. Las categorías de frecuencia correspondientes de cada una de las reacciones adversas se asignan según la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$ ), muy raras ( $< 1/10\ 000$ ).

Carcinoma pulmonar no microcítico – Tarceva administrado en monoterapia

Las reacciones adversas de la tabla 1 se basan en los datos de un estudio aleatorizado y con doble enmascaramiento (doble ciego), BR.21, realizado en 731 pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico después del fracaso de al menos un régimen de quimioterapia previo. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente, en una proporción 2:1, a recibir 150 mg de Tarceva o el placebo. El fármaco del estudio se administró por vía oral, una vez al día, hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de eventos adversos inaceptables.

Las reacciones adversas más frecuentes fueron el exantema y la diarrea (de cualquier grado; 75 % y 54 %, respectivamente), la mayoría fueron de grado 1 o 2 en cuanto a la intensidad y pudieron controlarse sin necesidad de tratamiento. Se registraron exantemas y diarrea de grado 3 o 4 en el 9 % y 6 % de los pacientes tratados con Tarceva, respectivamente; cada una de estas reacciones adversas implicó la retirada del estudio del 1 % de los pacientes. Fue necesario reducir la dosis de Tarceva debido a la aparición de exantema o diarrea en el 6 % y 1 % de los pacientes, respectivamente. En el estudio BR.21, la mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición del exantema fue de 8 días, y la mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición de la diarrea fue de 12 días.

Cáncer pancreático – Tarceva administrado concomitantemente con gemcitabina

Las reacciones adversas enumeradas en la tabla 1 se basan en los datos del grupo tratado con erlotinib de un ensayo clínico comparativo (PA.3), en el que 259 pacientes con cáncer pancreático recibieron Tarceva en dosis de 100 mg más gemcitabina y 256 pacientes recibieron el placebo más gemcitabina.

Las reacciones adversas más frecuentes del estudio PA.3, en pacientes con cáncer pancreático que recibieron Tarceva en dosis de 100 mg más gemcitabina fueron la fatiga, el exantema y la diarrea. En el grupo de Tarceva más gemcitabina, se notificaron casos de exantema y de diarrea de grado 3 o 4 en el 5 % de los pacientes. La mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición del exantema y la diarrea fue de 10 días y 15 días, respectivamente. El exantema y la diarrea se tradujeron en la reducción de la dosis, en ambos casos, en el 2 % de los pacientes, y en la retirada del estudio en  $\leq 1$  % de los pacientes que recibieron Tarceva más gemcitabina.

La cohorte tratada con Tarceva en dosis de 150 mg más gemcitabina (23 pacientes) se asoció a una mayor tasa de ciertas reacciones adversas específicas del grupo farmacológico, incluido el exantema, y precisaron con más frecuencia la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento.

**Tabla 1: Reacciones adversas que se produjeron en  $\geq 10\%$  de los pacientes en los estudios BR.21 (tratamiento con Tarceva) y PA.3 (tratamiento con Tarceva más gemcitabina) y reacciones adversas que se produjeron con mayor frecuencia ( $\geq 3\%$ ) con tratamiento que con el placebo en los estudios BR.21 (tratamiento con Tarceva) y PA.3 (tratamiento con Tarceva más gemcitabina)**

Grado según los NCI-CTCAE	Tarceva (BR.21) N=485			Tarceva (PA.3) N=259			Categoría de frecuencia de la incidencia máxima observada
	Cualquier grado	3	4	Cualquier grado	3	4	
Término preferido del MedRA	%	%	%	%	%	%	
Infecciones e infestaciones Infección*	24	4	0	31	3	<1	Muy frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición Anorexia Disminución del peso	52 --	8 --	1 --	-- 39	-- 2	-- 0	Muy frecuente Muy frecuente
Trastornos oculares Conjuntivitis Queratoconjuntivitis seca	12 12	<1 0	0 0	-- --	-- --	-- --	Muy frecuente Muy frecuente
Trastornos psiquiátricos Depresión	--	--	--	19	2	0	Muy frecuente
Trastornos del sistema nervioso Cefalea Neuropatía	-- -- --	-- -- --	-- -- --	15 13	<1 1	0 <1	Muy frecuente Muy frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Disnea Tos	41 33	17 4	11 0	-- 16	-- 0	-- 0	Muy frecuente Muy frecuente
Trastornos gastrointestinales Diarrea Náuseas Vómitos Estomatitis Dolor abdominal Dispepsia Flatulencia	54 33 23 17 11 -- --	6 3 2 <1 2 -- --	<1 0 <1 0 <1 -- --	48 -- -- 22 -- 17 13	5 -- -- <1 -- <1 0	<1 -- -- 0 -- -- 0 0	Muy frecuente Muy frecuente Muy frecuente Muy frecuente Muy frecuente Muy frecuente Muy frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Exantema Prurito Sequedad cutánea Alopecia	75 13 12 --	8 <1 0 --	<1 0 0 --	69 -- -- 14	5 -- -- 0	0 -- -- 0	Muy frecuente Muy frecuente Muy frecuente Muy frecuente

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	52	14	4	73	14	2	Muy frecuente
Fatiga	--	--	--	36	3	0	Muy frecuente
Pirexia	--	--	--	12	0	0	Muy frecuente
Escalofríos							

\* Las infecciones graves, con o sin neutropenia, fueron las siguientes: neumonía, septicemia y celulitis.

NCI-CTCAE: Criterios terminológicos comunes del National Cancer Institute.

--corresponde a un porcentaje situado por debajo del umbral.

#### Información adicional sobre reacciones adversas de interés especial

Las reacciones adversas señaladas a continuación se observaron en los pacientes tratados con Tarceva (150 mg) en monoterapia o Tarceva (100 mg o 150 mg) junto con gemcitabina.

La tabla 1 recoge las reacciones adversas muy frecuentes; las correspondientes a otras categorías de frecuencia se resumen a continuación.

#### Trastornos gastrointestinales:

En el tratamiento con Tarceva, la perforación gastrointestinal ha sido poco frecuente (< 1% de los pacientes), pero fatal en algunos casos (ver Advertencias y precauciones).

Casos de hemorragia gastrointestinal (algunos fatales) se han notificado con frecuencia, a veces asociados con la administración concomitante de warfarina (ver Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción) y o de AINE.

#### Trastornos hepato biliares:

En los ensayos clínicos de Tarceva han sido frecuentes las anomalías en las pruebas de función hepática (incluido el aumento de ALT, AST y bilirrubina). En el estudio PA.3, fueron muy frecuentes. En la mayoría de los casos, fueron de intensidad leve o moderada, de naturaleza transitoria o asociadas a metástasis hepáticas. En raras ocasiones se ha descrito insuficiencia hepática (fatal en algún caso) durante el tratamiento con Tarceva. Factores confusores eran una hepatopatía preexistente o el uso concomitante de medicamentos hepatotóxicos (ver Advertencias y precauciones).

#### Trastornos oculares:

En muy escasas ocasiones se ha descrito perforación o ulceración de la córnea en pacientes tratados con Tarceva (ver Advertencias y precauciones). Queratitis y conjuntivitis se han descrito con frecuencia durante el tratamiento con Tarceva.

También se ha descrito crecimiento anómalo de las pestañas (pestañas encarnadas, hipercrecimiento y espesamiento de las pestañas) (ver Advertencias y precauciones).

#### Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Han sido infrecuentes los informes de episodios similares a la EPI (incluido el fallecimiento) en los pacientes tratados con Tarceva contra el CPNM u otros tumores sólidos avanzados (ver Advertencias y precauciones).

Casos de epistaxis se han notificado frecuentemente en los estudios tanto de CPNM como de carcinoma pancreático.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Exantema se ha notificado con frecuencia en los pacientes tratados con Tarceva y en general, manifestado en forma de erupción eritematosa o papulopustular leve o moderada, que puede producirse o empeorar en las zonas del cuerpo expuestas al sol. En los pacientes expuestos al sol, puede ser recomendable utilizar vestidos protectores y/o un filtro solar (por ejemplo, uno con minerales). Se han observado casos frecuentes de acné, dermatitis acneiforme y foliculitis, en su mayoría de intensidades leves o moderadas y no graves. Fisuras de la piel, la mayor parte de las veces no graves, se han descrito con frecuencia; en la mayoría de los casos estaban asociadas con erupciones y piel seca. Otras reacciones cutáneas leves como hiperpigmentación han sido poco frecuentes (< 1% de los pacientes).

Se han descrito trastornos cutáneos ampollares, vesiculares y exfoliativos, incluidos muy escasos casos indicativos de síndrome de Stevens-Johnson/Lyell (epidermólisis aguda tóxica), algunos de ellos letales (ver Advertencias y precauciones).

En los estudios clínicos se han notificado alteraciones del pelo y las uñas, en su mayoría no graves; por ejemplo: paroniquia se ha notificado con frecuencia, mientras que han sido poco frecuentes las descripciones de cambios en las cejas o las pestañas y de uñas quebradizas u onicólisis.

Experiencia postcomercialización

Desde la comercialización, se han identificado las siguientes reacciones adversas con Tarceva, basadas en notificaciones espontáneas de casos o en casos publicados en la literatura médica.

**Tabla 2 Reacciones adversas notificadas desde la comercialización**

Reacciones adversas	Categoría de frecuencia
<b>Trastornos oculares</b>	
Uveítis	Desconocida
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Alteraciones del pelo y de las uñas, mayoritariamente no graves, como hirsutismo, alteraciones de las pestañas y las cejas, paroniquia, así como uñas quebradizas y sueltas	Poco frecuente

**Posología y modo de administración:**

Instrucciones generales

Carcinoma pulmonar no microcítico:

La dosis diaria recomendada de Tarceva es de 150 mg, administrados al menos una hora antes o dos horas después de una comida.

### Carcinoma pancreático:

La dosis diaria recomendada de Tarceva es de 100 mg, tomados al menos una hora antes o dos horas después de una comida junto con gemcitabina (véase el prospecto de la gemcitabina en la indicación carcinoma pancreático).

### Pautas posológicas especiales

**Interacciones farmacológicas:** El uso concomitante de sustratos y moduladores de CYP 3A4 puede requerir el ajuste de la dosis (ver Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Cuando sea necesario el ajuste de la dosis, se recomienda reducirla en fracciones de 50 mg (ver Advertencias y precauciones e Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).

**Insuficiencia hepática:** El erlotinib se elimina por metabolización hepática y excreción biliar. Aunque la exposición al erlotinib era similar en los pacientes con una alteración moderada de la función hepática (puntuación de Child-Pugh: 7–9) y los que presentaban una función hepática adecuada, se debe actuar con precaución cuando se administre Tarceva a pacientes con insuficiencia hepática. Si se producen reacciones adversas graves, debe considerarse una reducción de la dosis o suspender la administración de Tarceva. La seguridad y la eficacia no se han estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver Advertencias y precauciones generales [Hepatitis, insuficiencia hepática] y Farmacocinética en poblaciones especiales).

**Insuficiencia renal:** No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de Tarceva en pacientes con insuficiencia renal (ver Farmacocinética en poblaciones especiales).

**Niños:** No se han establecido la seguridad ni la eficacia de Tarceva en las indicaciones aprobadas en pacientes menores de 18 años.

**Fumadores:** Se ha demostrado que el tabaquismo reduce la exposición al erlotinib en un 50–60%. La dosis máxima tolerada de Tarceva por los pacientes con CPNM que fumaban cigarrillos era de 300 mg. La dosis de 300mg no mejoró la eficacia en el tratamiento de segunda línea después del fracaso de la quimioterapia, en comparación con la dosis recomendada de 150mg en pacientes que siguen fumando cigarrillos (ver Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción y Farmacocinética en poblaciones especiales).

### **Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

En el ser humano, el erlotinib es metabolizado en el hígado por los citocromos hepáticos, principalmente CYP3A4 y en menor grado CYP1A2, y por la isoforma pulmonar CYP1A1. Pueden producirse interacciones con fármacos inhibidores o inductores de estas enzimas o que sean metabolizados por ellas.

Los inhibidores potentes de la actividad de CYP3A4 reducen el metabolismo del erlotinib y aumentan su concentración plasmática. La inhibición del metabolismo de CYP3A4 por el ketoconazol (200 mg p.o. 2 veces/día durante 5 días) produjo un aumento de la exposición al erlotinib (86% en la mediana de la exposición al erlotinib [área bajo la curva de concentraciones plasmáticas, ABC]) y un aumento de la  $C_{m\acute{a}x}$  del 69% en comparación con el erlotinib solo. Cuando Tarceva se coadministró con ciprofloxacina, un inhibidor tanto de CYP3A4 como de CYP1A2, la exposición al erlotinib (ABC) y su concentración máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) aumentaron en un 39% y un 17%, respectivamente. Por tanto, debe procederse con

especial precaución cuando se administre Tarceva con inhibidores potentes de CYP3A4 o de la combinación CYP3A4/CYP1A2. En estas situaciones, se debe reducir la dosis de Tarceva si se observan signos de toxicidad.

Los inductores potentes de la actividad de CYP3A4 aumentan el metabolismo del erlotinib y disminuyen significativamente su concentración plasmática. La inducción por la rifampicina (600 mg/día p.o., durante 7 días) del metabolismo dependiente de CYP3A4 produjo un descenso del 69% de la mediana de ABC del erlotinib tras una dosis de Tarceva de 150 mg, en comparación con Tarceva solo.

La administración anterior o simultánea de rifampicina con una dosis única de 450 mg de Tarceva se tradujo en una exposición al erlotinib (ABC) del 57,5% (valor medio) de la alcanzada con una dosis única de Tarceva de 150 mg sin administración de rifampicina. Siempre que sea posible, se considerarán tratamientos alternativos que no ejerzan una potente actividad inductora de CYP3A4. En los pacientes que necesiten tratamiento concomitante con Tarceva y un inductor potente de CYP3A4, como la rifampicina, se considerará un aumento de la dosis a 300 mg con una estrecha vigilancia de la seguridad y, si se tolera bien durante más de 2 semanas, se considerará un nuevo aumento a 450 mg con una estrecha vigilancia de la seguridad. Dosis más altas no se han estudiado en este contexto.

La administración anterior o simultánea de Tarceva no altera el aclaramiento del midazolam y la eritromicina, sustratos prototípicos de CYP3A4. Por consiguiente, son improbables las interacciones significativas con el aclaramiento de otros sustratos de CYP3A4. La biodisponibilidad oral del midazolam pareció disminuir hasta un 24%, lo cual, sin embargo, no se atribuyó a los efectos de CYP3A4.

La solubilidad del erlotinib depende del pH; disminuye a medida que aumenta el pH. Los medicamentos que alteran el pH del tubo digestivo superior pueden alterar la solubilidad del erlotinib y, por consiguiente, su biodisponibilidad. Tras la coadministración de Tarceva con omeprazol, un inhibidor de la bomba de protones, disminuyeron la exposición (ABC) al erlotinib y su  $C_{máx}$  en un 46% y un 61%, respectivamente. El  $T_{máx}$  y la semivida de eliminación no experimentaron ningún cambio. Tras la coadministración de Tarceva con 300 mg de ranitidina, un antihistamínico  $H_2$ , disminuyeron la exposición (ABC) al erlotinib y su  $C_{máx}$  en un 33% y un 54%, respectivamente. Por consiguiente, siempre que sea posible debe evitarse la coadministración de fármacos que reduzcan la producción ácida gástrica y Tarceva. No es probable que el incremento de la dosis de Tarceva cuando se coadministra con tales compuestos compense esta pérdida de exposición. Sin embargo, cuando Tarceva se administró en dosis escalonadas 2 horas antes o 10 horas después de la ranitidina (150 mg dos veces al día), la exposición al erlotinib (ABC) y la  $C_{máx}$  disminuyeron sólo en un 15% y un 17%, respectivamente. Si es necesario el tratamiento con tales fármacos, debe considerarse la conveniencia de un antihistamínico  $H_2$  como la ranitidina y administrarse escalonadamente. Tarceva ha de tomarse al menos 2 horas antes o 10 horas después del antihistamínico  $H_2$ .

En pacientes tratados con Tarceva se han notificado interacciones con anticoagulantes cumarínicos, la warfarina incluida, que condujeron a un aumento del índice normalizado internacional (INR) y a episodios hemorrágicos, en algunos casos fatales. Los pacientes que reciban anticoagulantes cumarínicos deben someterse a controles periódicos para detectar cambios del tiempo de protrombina o del INR.

La asociación de Tarceva y una estatina puede incrementar el potencial de miopatía secundaria a estatinas, incluido el desarrollo de rabdomiólisis, observado en raras ocasiones.

A los fumadores se les debe aconsejar que dejen de fumar, pues se ha puesto de manifiesto que fumar cigarrillos –que induce, como se sabe, CYP1A1 y CYP1A2– reduce la exposición al erlotinib en un 50–60% (ver Pautas posológicas especiales y Farmacocinética en poblaciones especiales).

En un estudio de fase Ib, no se detectó ningún efecto significativo de la gemcitabina en la farmacocinética del erlotinib, ni viceversa, del erlotinib en la farmacocinética de la gemcitabina.

Erlotinib incrementa las concentraciones de platino. En un ensayo clínico el uso concomitante de erlotinib con carboplatino y paclitaxel dio lugar a un incremento en el AUC<sub>0-48</sub> total de platino del 10,6 %. Aunque es estadísticamente significativa, la magnitud de esta diferencia no se considera que sea clínicamente relevante. En la práctica clínica puede haber otros factores que produzcan un aumento en la exposición al carboplatino como el trastorno renal. No hubo efectos significativos de carboplatino o paclitaxel en la farmacocinética de erlotinib.

Capecitabina puede incrementar la concentración de erlotinib. Al administrar erlotinib en combinación con capecitabina, se produjo un aumento estadísticamente significativo en la AUC de erlotinib y un aumento incierto en la C<sub>max</sub> en comparación con los valores observados en otro estudio en el cual se administró erlotinib como único agente. No hubo efectos significativos de erlotinib en la farmacocinética de capecitabina.

#### **Uso en Embarazo y lactancia:**

Mujeres y hombres con posibilidad de procrear

Anticoncepción: Mujeres: Deben utilizarse métodos anticonceptivos adecuados durante el tratamiento y durante al menos 2 semanas después de concluirlo.

Embarazo

No existen estudios adecuados o bien controlados en mujeres embarazadas tratadas con Tarceva. Los estudios en animales han demostrado cierta toxicidad en la reproducción (ver Trastornos de la fecundidad y Toxicidad en la reproducción). No se conocen los posibles riesgos para el ser humano. Se advertirá a las mujeres con capacidad de procrear que eviten el embarazo mientras se hallen en tratamiento con Tarceva. Sólo se mantendrá el tratamiento en mujeres embarazadas si el beneficio esperado para la madre supera los riesgos para el feto.

Lactancia

Mujeres lactantes: No se sabe si el erlotinib se excreta con la leche materna humana. No se han realizado estudios para evaluar la influencia de Tarceva en la producción de leche ni su presencia en la leche materna. Dado que se desconoce si Tarceva puede perjudicar al lactante, se debe advertir a las mujeres que no amamenten a sus hijos mientras reciben este medicamento y durante al menos 2 semanas tras la última dosis.

Uso en pediatría

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Tarceva en pacientes de menos de 18 años de edad para las indicaciones aprobadas (ver Pautas posológicas especiales y Farmacocinética en poblaciones especiales).

Uso en geriatría

Ver Farmacocinética en poblaciones especiales.

Insuficiencia Renal

Ver Pautas posológicas especiales y Farmacocinética en poblaciones especiales.

Insuficiencia hepática

La exposición al erlotinib era similar en los pacientes con una alteración moderada de la función hepática (puntuación de Child-Pugh: 7–9) y los que presentaban una función hepática adecuada, incluidos aquellos con cáncer primario de hígado o metástasis hepáticas (ver Advertencias y precauciones generales). La seguridad y la eficacia no se han estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver Pautas posológicas especiales).

**Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

El erlotinib tiene una influencia nula o despreciable en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

**Sobredosis:**

Se han tolerado dosis orales únicas de Tarceva de hasta 1.000 mg en sujetos sanos y de hasta 1.600 mg en una dosis única una vez por semana en pacientes con cáncer. La administración repetida dos veces al día de dosis de 200 mg en sujetos sanos se toleró mal tras sólo unos días de administración. De acuerdo con los datos de estos estudios, dosis superiores a la recomendada pueden dar lugar a acontecimientos adversos graves como diarrea, erupción y, posiblemente, elevación de las transaminasas hepáticas. Si se sospecha una sobredosis, se debe interrumpir la administración de Tarceva e instaurar un tratamiento sintomático.

**Propiedades farmacodinámicas:**

ATC: L01XE03

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores directos de la protein-quinasa

Mecanismo de acción

El erlotinib es un potente inhibidor de la fosforilación intracelular de HER1/EGFR. HER1/EGFR se expresa en la superficie celular de células normales y células cancerosas. En modelos no clínicos, la inhibición de la fosforilación de EGFR se traduce en estasis y/o muerte celular.

Estudios clínicos / Eficacia

**Carcinoma pulmonar no microcítico (Tarceva en monoterapia):**

La eficacia y la seguridad de Tarceva se demostraron en un ensayo aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo (BR.21). Este estudio se realizó en 17 países, en 731 pacientes con cáncer pulmonar no microcítico localmente avanzado o metastásico después del fracaso de al menos un esquema de quimioterapia. Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 2:1 para que recibieran Tarceva (150 mg) o placebo por vía oral una vez al día. Las variables de valoración del estudio fueron la supervivencia general, el tiempo transcurrido hasta el empeoramiento de los síntomas relacionados con el cáncer pulmonar (tos, disnea y dolor), la tasa de respuesta, la duración de la respuesta, la supervivencia sin progresión y la seguridad. La variable principal de valoración fue la supervivencia.

Dado que la aleatorización se realizó en la proporción 2:1, 488 pacientes fueron asignados a Tarceva y 243 al placebo. No se seleccionó a los pacientes en función del estado HER1/EGFR, el sexo, la raza, los antecedentes de tabaquismo ni la clasificación histológica.

Las características demográficas estaban bien equilibradas entre los dos grupos de tratamiento. Aproximadamente dos terceras partes de los pacientes eran varones. Aproximadamente un tercio presentaban un estado funcional inicial según la escala ECOG de 2 y el 9% de 3. El 93% y el 92% de los pacientes de los grupos de Tarceva y placebo, respectivamente, habían recibido un esquema previo que contenía platino, y el 36% y 37% de los pacientes, respectivamente, habían recibido tratamiento previo con taxanos. El 50% de los pacientes habían recibido sólo un esquema de quimioterapia previo.

Se evaluó la supervivencia en la población por intención de tratar. La mediana de la supervivencia general mejoró un 42,5% y fue de 6,7 meses en el grupo de Tarceva (IC del 95%: 5,5–7,8 meses) frente a 4,7 meses en el grupo del placebo (IC del 95%: 4,1–6,3 meses). El análisis principal de la supervivencia se ajustó en función de los factores de estratificación, como se registraron en el momento de la aleatorización (estado funcional según la escala ECOG, mejor respuesta al tratamiento previo, número de esquemas previos y exposición previa al platino), y en función del estado HER1/EGFR. En este análisis principal, la hazard ratio (razón de riesgos instantáneos) ajustada de muerte en el grupo de Tarceva en relación con el grupo del placebo fue de 0,73 (IC del 95%: 0,60–0,87) ( $p=0,001$ ). El porcentaje de pacientes que vivían a los 12 meses fue del 31,2% y 21,5%, respectivamente.

En la mayoría de los subgrupos se observó el efecto beneficioso de Tarceva sobre la supervivencia. Para evaluar la robustez del resultado de la supervivencia general, se examinaron en análisis unifactoriales exploradores una serie de subgrupos de pacientes formados por los valores de los factores de estratificación en el momento de la aleatorización y al inicio del estudio, el estado HER1/EGFR, la exposición previa a taxanos, los antecedentes de tabaquismo, el sexo, la edad, las características histológicas, el adelgazamiento previo, el tiempo transcurrido entre el diagnóstico inicial y la aleatorización y la localización geográfica. Casi todas las razones de riesgos instantáneos (HR) en el grupo de Tarceva en comparación con el grupo del placebo fueron menores de 1,0, lo que sugiere que el beneficio de Tarceva sobre la supervivencia fue robusto en todos los subgrupos. Cabe señalar que el efecto beneficioso de Tarceva sobre la supervivencia fue comparable en pacientes con un estado funcional inicial de 2-3 según la escala ECOG (HR=0,77) o un estado general de 0-1 (HR=0,73) y los pacientes que habían recibido un esquema de quimioterapia (HR=0,76) o dos o más esquemas (HR=0,76).

También se observó un efecto beneficioso de Tarceva en los pacientes que no tuvieron una respuesta tumoral subjetiva (según los criterios RECIST). Esto se evidenció por la hazard ratio de muerte de 0,82 en los pacientes cuya mejor respuesta fue la enfermedad estable o la enfermedad progresiva.

La **tabla 3** resume los resultados del estudio, incluidos la supervivencia, el tiempo transcurrido hasta el empeoramiento de los síntomas relacionados con el cáncer de pulmón y la supervivencia sin progresión.

**Tabla 3: Resultados de eficacia del estudio BR.21**

	<b>Tarceva (n=488)</b>	<b>Placebo (n=243)</b>	<b>Valor de p</b>
--	----------------------------	----------------------------	-------------------

	<b>Tarceva (n=488)</b>	<b>Placebo (n=243)</b>	<b>Valor de p</b>
Mediana de la supervivencia IC del 95%	6,7 meses (5,5–7,8)	4,7 meses (4,1–6,3)	
Diferencia entre las curvas de supervivencia			0,001
Hazard ratio*, Mortalidad (erlotinib: placebo) IC del 95% (razón de riesgos)	0,73 0,60-0,87		
Mediana del tiempo transcurrido hasta el empeoramiento de la tos*** IC del 95%	28,1 sem (16,1–40,0)	15,7 sem (9,3–24,3)	0,041
Mediana del tiempo transcurrido hasta el empeoramiento de la disnea*** IC del 95%	20,4 sem (16,3–28,3)	12,1 sem (9,3–20,9)	0,031**
Mediana del tiempo transcurrido hasta el empeoramiento del dolor*** IC del 95%	12,1 sem (10,1–14,1)	8,1 sem (7,7–12,3)	0,040**
Mediana de la supervivencia sin progresión IC del 95%	9,7 sem (8,4–12,4)	8,0 sem (7,9–8,0)	< 0,001

\* Ajustada según los factores de estratificación y el estado HER1/EGFR; un valor < 1,00 favorece a Tarceva (análisis principal).

\*\* Valor de p ajustado para el análisis múltiple.

\*\*\* De los cuestionarios de la calidad de vida EORTC QLQ-C30 y QLQ-LC13.

El empeoramiento de los síntomas se determinó utilizando los cuestionarios de la calidad de vida de la European Organisation for Reserach and Treatment of Cancer (EORTC) QLQ-C30 y QLQ-LC13. Las puntuaciones iniciales de la tos, la disnea y el dolor fueron similares en los dos grupos de tratamiento. Tarceva tuvo un efecto beneficioso sobre los síntomas, prolongando significativamente el tiempo transcurrido hasta el empeoramiento de la tos (HR=0,75), la disnea (HR=0,72) y el dolor (HR=0,77), frente al placebo. Estos efectos beneficiosos sobre los síntomas no se debieron a un aumento del uso de radioterapia paliativa ni de mediación concomitante en el grupo de Tarceva.

La mediana de la supervivencia sin progresión fue de 9,7 semanas en el grupo de Tarceva (IC del 95%: 8,4–12,4 semanas) en comparación con 8,0 semanas en el grupo del placebo (IC del 95%: 7,9–8,1 semanas). La hazard ratio de progresión, ajustada en función de factores de estratificación y del estado HER1/EGFR, fue de 0,61 (IC del 95%: 0,51–0,73) ( $p < 0,001$ ). El porcentaje de supervivencia sin progresión a los 6 meses fue del 24,5% y el 9,3%, respectivamente, para los grupos de Tarceva y de placebo.

La tasa de respuesta objetiva según los criterios RECIST en el grupo de Tarceva fue del 8,9% (IC del 95%: 6,4–12,0%). La mediana de la duración de la respuesta fue de 34,3 semanas, oscilando entre 9,7 y 57,6 semanas. Se registraron dos respuestas (0,9%, IC del 95%: 0,1–3,4) en el grupo del placebo. La proporción de pacientes que mostraron una respuesta completa, una respuesta parcial o una enfermedad estable fue del 44,0% y el 27,5%, respectivamente, en los grupos de Tarceva y del placebo ( $p=0,004$ ).

En un estudio de fase III aleatorizado y con doble enmascaramiento (MO22162, CURRENTS), en el que se compararon dos dosis de Tarceva (300 mg frente a 150 mg) en pacientes fumadores (media de 38 años-paquete) con CPNM localmente avanzado o metastásico en el marco del tratamiento de segunda línea después del fracaso de la quimioterapia, la dosis de 300 mg de Tarceva no presentó beneficios en cuanto a la SSP respecto a la dosis recomendada (7,00 y 6,86 semanas, respectivamente). No se seleccionó a los pacientes de este estudio considerando su estado respecto a las mutaciones del EGFR

Carcinoma pancreático (Tarceva administrado junto con gemcitabina):

La eficacia y la seguridad de Tarceva en asociación con gemcitabina como tratamiento de primera línea se evaluó en un estudio aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo, en 569 pacientes con cáncer de páncreas localmente avanzado, irresecable o metastásico. Se aleatorizó 1:1 a los pacientes para recibir Tarceva (100 mg o 150 mg) o placebo una vez al día en un esquema continuo junto con gemcitabina i.v. (1.000 mg/m<sup>2</sup>, ciclo 1: días 1, 8, 15, 22, 29, 36 y 43 de un ciclo de 8 semanas; ciclo 2 y ciclos siguientes: días 1, 8 y 15 de un ciclo de 4 semanas [dosis y esquemas aprobados para el carcinoma pancreático: véase el resumen de características del producto de la gemcitabina]). Tarceva y placebo se tomaron por vía oral, una vez al día, hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. Las variables de valoración del estudio eran la supervivencia global, la tasa de respuesta y la supervivencia libre de progresión (SLP). También se examinó la duración de la respuesta. La variable principal de valoración fue la supervivencia. Se aleatorizó a un total de 285 pacientes para recibir gemcitabina + Tarceva (261 pacientes en el grupo de 100 mg y 24 pacientes en el de 150 mg) y a 284 pacientes para recibir gemcitabina + placebo (260 pacientes en el grupo de 100 mg y 24 pacientes en el de 150 mg). En el grupo de 150 mg fueron muy pocas las observaciones para extraer conclusiones.

Las características basales tanto demográficas como patológicas eran similares en los 2 grupos de tratamiento, 100 mg de Tarceva + gemcitabina o placebo + gemcitabina, salvo en la proporción ligeramente mayor de mujeres en el grupo de Tarceva (51%) que en el de placebo (44%). La mediana del tiempo entre el diagnóstico inicial y la aleatorización fue de aproximadamente 1,0 meses. Aproximadamente la mitad de los pacientes presentaban un estado general inicial según la escala ECOG de 1, y el 17%, de 2. La mayoría de los pacientes tenían metástasis al comienzo del estudio como manifestación inicial del cáncer de páncreas (77% en el grupo de Tarceva y 76% en el grupo del placebo).

La supervivencia se evaluó en la población por intención de tratar a partir de los datos de supervivencia durante el seguimiento, que incluían 551 defunciones. Se presentan los resultados obtenidos en el grupo con la dosis de 100 mg (504 muertes). La hazard ratio ajustada de fallecimiento en el grupo de Tarceva en comparación con el grupo del placebo fue de 0,82 (IC del 95%: 0,69–0,98) ( $p=0,028$ ). El porcentaje de pacientes vivos a los 12 meses fue del 23,8% y el 19,4%, respectivamente, en los grupos de Tarceva y placebo. La mediana de supervivencia global fue de 6,4 y 6 meses, respectivamente, en los grupos de Tarceva y placebo.

En la **tabla 4** se resumen los resultados del estudio.

**Tabla 4: Resultados de eficacia del estudio PA.3**

	<b>100 mg de Tarceva + gemcitabina (n=261)</b>	<b>Placebo + gemcitabina (n=260)</b>	<b>valor de p</b>
<b>Mediana de supervivencia</b>	6,4 meses	6 meses	
<b>Hazard ratio (erlotinib : placebo) (IC del 95%)</b>	0,82 (0,69–0,98)		p=0,028
<b>% de pacientes vivos a los 12 meses</b>	23,8	19,4	

La mediana de SLP fue de 3,81 meses (16,5 semanas) en el grupo de Tarceva (IC del 95%: 3,58–4,93 meses), frente a 3,55 meses (15,2 semanas) en el grupo del placebo (IC del 95%: 3,29–3,75 meses) (p=0,006).

La mediana de duración de la respuesta fue de 23,9 semanas: entre 3,71 y 56+ semanas. La tasa de respuesta objetiva (respuesta completa y respuesta parcial) fue del 8,6% y el 7,9%, respectivamente, en los grupos de Tarceva y placebo. La proporción de pacientes con respuesta completa, respuesta parcial o enfermedad estable fue del 59% y el 49,4%, respectivamente, en los grupos de Tarceva y placebo (p=0,036).

**Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):**

Exposición:

Tras una dosis oral de 150 mg de Tarceva, en estado de equilibrio, la mediana del tiempo transcurrido hasta alcanzar la concentración plasmática máxima es aproximadamente de 4,0 horas, alcanzándose una mediana de las concentraciones plasmáticas máximas de 1.995 ng/ml. Antes de administrar la siguiente dosis a las 24 horas, la mediana de las concentraciones plasmáticas mínimas es de 1.238 ng/ml. La mediana del ABC durante el intervalo entre dosis en estado de equilibrio es de 41.300 µg·h/ml.

**Absorción**

El erlotinib se absorbe bien y tiene una amplia fase de absorción; las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzaron 4 horas después de la administración oral. Un estudio en voluntarios sanos normales proporcionó una estimación de la biodisponibilidad del 59%. La comida puede aumentar la exposición después de una dosis oral.

Tras la absorción, el erlotinib se une en gran medida en la sangre, fijándose cerca del 95% a los componentes sanguíneos, principalmente a las proteínas plasmáticas (esto es, la albúmina y la glucoproteína ácida  $\alpha 1$ ), con una fracción libre del 5% aproximadamente.

**Distribución**

El erlotinib tiene un volumen de distribución aparente medio de 232 l y se distribuye en los tejidos tumorales humanos. En un estudio de 4 pacientes (3 con carcinoma pulmonar no microcítico y 1 con cáncer de laringe) que recibieron Tarceva en dosis de 150 mg diarios por vía oral, las muestras tumorales obtenidas mediante escisión quirúrgica el día 9 de tratamiento revelaron concentraciones medias de erlotinib en el tumor de 1.185 ng/g de tejido. Esto corresponde a una media global del 63% de las concentraciones plasmáticas

máximas observadas en estado de reposo. Los principales metabolitos activos estaban presentes en el tumor en concentraciones medias de 160 ng/g de tejido, lo que corresponde a una media global del 113% de las concentraciones plasmáticas máximas observadas en estado de reposo. Los estudios de distribución hística utilizando la autorradiografía de cuerpo entero tras la administración oral de erlotinib marcado con [<sup>14</sup>C] en ratones atímicos con xenoinjertos de tumor HN5 han demostrado una distribución rápida y amplia, con concentraciones máximas del fármaco radiomarcado (aproximadamente el 73% de los valores en plasmas) observadas al cabo de 1 hora.

#### Metabolismo

En el ser humano, el erlotinib lo metabolizan las enzimas hepáticas del sistema citocromo P450, fundamentalmente CYP3A4 y en menor grado CYP1A2. Es posible que la metabolización extrahepática por CYP3A4 en el intestino, CYP1A1 en los pulmones y CYP1B1 en el tejido tumoral contribuya también al aclaramiento metabólico del erlotinib. Los estudios in vitro indican que aproximadamente el 80–95% del metabolismo del erlotinib corresponde a la enzima CYP3A4. Se han identificado tres vías metabólicas principales: 1) O-desmetilación de una cadena lateral o de ambas, seguida de la oxidación de los ácidos carboxílicos; 2) oxidación de la porción acetilénica seguida de la hidrólisis del ácido aril-carboxílico; y 3) hidroxilación aromática de la porción fenilacetilénica. Los metabolitos principales del erlotinib que se produjeron por O-desmetilación de alguna cadena lateral tienen una potencia comparable a la del erlotinib en los ensayos no clínicos in vitro y en los modelos tumorales in vivo. Están presentes en plasma en concentraciones que son < 10% de la concentración del erlotinib y muestran una farmacocinética similar a éste.

#### Eliminación

Los metabolitos y cantidades mínimas del erlotinib se excretan predominantemente por las heces (> 90%), eliminándose por el riñón sólo una pequeña cantidad de la dosis oral.

#### Aclaramiento:

Un análisis farmacocinético de poblaciones en 591 pacientes que recibieron Tarceva en monoterapia reveló un aclaramiento aparente medio de 4,47 l/hora, con una mediana de la semivida de 36,2 horas. Por tanto, es previsible que el tiempo transcurrido hasta alcanzar concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio sea de 7–8 días aproximadamente. No se observaron relaciones significativas entre el aclaramiento aparente previsto y la edad, el peso, el sexo y la etnia de los pacientes.

Los factores del paciente que se correlacionan con la farmacocinética del erlotinib son la bilirrubina total en suero, las concentraciones de glucoproteína ácida  $\alpha$ 1 y el tabaquismo vigente. El aumento de las concentraciones séricas de la bilirrubina total y las concentraciones de glucoproteína ácida  $\alpha$ 1 se asociaron a una menor tasa de aclaramiento del erlotinib. Los fumadores presentaban una tasa mayor de aclaramiento del erlotinib (ver Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Se realizó un segundo análisis de farmacocinética poblacional en el que se incluyeron los datos del erlotinib correspondientes a 204 pacientes con cáncer de páncreas tratados con erlotinib + gemcitabina. En este análisis se demostró que las covariables que afectaban al aclaramiento del erlotinib en los pacientes del estudio del cáncer de páncreas eran muy similares a las observadas en el análisis farmacocinético previo de la monoterapia. No se identificó ningún nuevo efecto de covariables. La coadministración de gemcitabina no tuvo ningún efecto en el aclaramiento plasmático del erlotinib.

## Farmacocinética en poblaciones especiales

No se han realizado estudios específicos en niños ni en ancianos.

**Insuficiencia hepática:** El aclaramiento del erlotinib es principalmente renal. La exposición al erlotinib era similar en los pacientes con una alteración moderada de la función hepática (puntuación de Child-Pugh: 7–9) y en los que presentaban una función hepática adecuada, incluidos aquellos con cáncer primario de hígado o metástasis hepáticas.

El erlotinib se elimina principalmente por el hígado. Todavía no hay datos sobre la influencia de las metástasis hepáticas y la disfunción hepática en la farmacocinética del erlotinib.

**Insuficiencia renal:** El erlotinib y sus metabolitos no se excretan en grado significativo por los riñones (< 9% de una dosis única se excreta con la orina). No se han llevado a cabo estudios clínicos en pacientes con función renal menoscabada.

**Fumadores:** Un estudio farmacocinético en sujetos sanos no fumadores y fumadores de cigarrillos en esos momentos ha revelado que fumar cigarrillos incrementa el aclaramiento del erlotinib y disminuye la exposición al mismo. El  $ABC_{0-\infty}$  en los fumadores era aproximadamente 1/3 del de los nunca fumadores o ex fumadores (n=16 en cada grupo de los nunca fumadores y ex fumadores). Esta exposición reducida en los fumadores en esos momentos se debe presumiblemente a la inducción de CYP1A1 en los pulmones y de CYP1A2 en el hígado.

En el estudio fundamental de fase III en el CPNM, los fumadores en esos momentos alcanzaron una concentración plasmática mínima en estado de equilibrio de 0,65 µg/ml (n=16), la cual era aproximadamente el doble de baja que la de los ex fumadores o los pacientes que nunca habían fumado (1,28 µg/ml, n=108). Este efecto se acompañó de un aumento del 24% del aclaramiento plasmático aparente del erlotinib.

En un estudio de fase I de escalonamiento de la dosis en pacientes con CPNM que eran fumadores en esos momentos, los análisis farmacocinéticos en estado de equilibrio mostraban un aumento proporcional a la dosis de la exposición al erlotinib cuando la dosis de Tarceva se incrementaba de 150 mg a la dosis máxima tolerada de 300 mg. En este estudio, la concentración plasmática mínima en estado de equilibrio con una dosis de 300 mg en los fumadores en esos momentos fue de 1,22 µg/ml (n=17) (v. 2.2.1 Pautas posológicas especiales y 2.8 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).

## Datos no clínicos sobre seguridad

### Carcinogenicidad

En los estudios no clínicos no se han observado indicios de potencial carcinógeno. El erlotinib no fue ni genotóxico ni clastógeno en los estudios de toxicidad genética. Se han iniciado estudios de carcinogénesis a largo plazo en ratas y ratones; ahora bien, lesiones preneoplásicas proliferativas no se observaron en los estudios de toxicidad crónica de hasta 6 meses.

### Genotoxicidad

Los resultados del erlotinib en las pruebas estándar de genotoxicidad fueron negativos.

### Trastornos de la fecundidad

No se observaron alteraciones de la fertilidad en los estudios realizados en ratas macho y hembra con dosis próximas a la máxima tolerada.

### Toxicidad en la función reproductora

Los datos de las pruebas de toxicología en la reproducción en ratas y conejos indican que, tras la exposición al erlotinib en dosis próximas a la dosis máxima tolerada y dosis que eran tóxicas para la madre, se produjo embriotoxicidad, pero no hubo signos de alteración de la fertilidad, de teratogénesis ni de anomalías del desarrollo físico o conductual prenatal o posnatal. La toxicidad materna en ratas y conejos en estos estudios se produjo con exposiciones plasmáticas similares a las obtenidas en el ser humano tras administrar dosis de 150 mg de erlotinib.

### Otros efectos

Los efectos de la administración a largo plazo observados al menos en 1 especie animal o estudio incluyeron los efectos sobre la córnea (atrofia, ulceración), la piel (degeneración e inflamación folicular, enrojecimiento y alopecia), los ovarios (atrofia), el hígado (necrosis hepática), los riñones (necrosis papilar renal y dilatación tubular) y el tubo digestivo (retraso del vaciamiento gástrico y diarrea). El recuento de glóbulos rojos, el hematocrito y la hemoglobina disminuyeron, y el recuento de reticulocitos aumentó. El recuento de glóbulos blancos, sobre todo de neutrófilos, creció. Se produjo un aumento relacionado con el tratamiento de la alanina-aminotransferasa (ALT), la aspartato-aminotransferasa (AST) y la bilirrubina.

Los estudios in vitro del erlotinib mostraron la inhibición de los canales hERG con concentraciones al menos 20 veces mayores que la concentración de fármaco libre en el ser humano con dosis terapéuticas. Los estudios en perros no evidenciaron una prolongación del segmento QT. En una revisión sistemática centralizada de los datos electrocardiográficos de 152 individuos de siete estudios con voluntarios sanos, no se hallaron signos de prolongación del segmento QT, como tampoco se han encontrado en los estudios clínicos signos de arritmias, asociados a la prolongación del segmento QT.

### **Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:**

Eliminación de medicamentos no utilizados/caducados:

La emisión de productos farmacéuticos al medio ambiente debe reducirse a un mínimo. Los medicamentos no deben eliminarse a través de las aguas residuales, y su eliminación con los residuos domésticos también debe evitarse.

Se seguirán las normas locales de eliminación de medicamentos no utilizados o de materiales de desecho.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 30 de septiembre de 2021.